

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Mai Jończyk
zatytułowanej

Związek między polimorfizmem genu receptora TLR2 i TLR4 oraz
stężeniem IL-6 i TNF- α a wybranymi parametrami metabolicznymi
w zespole policystycznych jajników u młodych kobiet

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

Zespół policystycznych jajników (PCOS) to najczęstszy heterogenny zespół endokrynnny kobiet w wieku rozrodczym, którego częstość występowania to 8–15% populacji kobiet. Obraz kliniczny wykazuje dużą zmienność w zależności od czynników etnicznych i środowiskowych. Do tej pory nie została wyjaśniona dokładna patogeneza PCOS. Wiadomo, że na rozwój patologii jajników mają wpływ min.: zwiększone stężenie androgenów, nadmierne uwalnianie hormonu luteinizującego oraz wysoki poziom insuliny. Brane są też pod uwagę czynniki immunologiczne i stres oksydacyjny. Zauważono częstsze występowanie zespołu u kobiet urodzonych z niską masą urodzeniową, przedwcześnie dojrzewających płciowo z menarche poniżej 12 roku życia, szczególnie skojarzone z nadwagą. Badane są genetyczne podstawy występowania PCOS. Wytypowano geny kandydackie odpowiedzialne za steroidogenezę, działanie gonadotropin, rozwój otyłości,



insulinooporność, czy regulacje przemian energetycznych, ale nie odkryto jeszcze żadnego z nich jednoznacznie odpowiedzialnego za PCOS. Prawdopodobnie mamy tu do czynienia z wielogenowym dziedziczeniem PCOS i znacznym wpływem na nie czynników epigenetycznych.

We wstępie liczącym 22 strony Doktorantka wykazała się biegłą znajomością światowego piśmiennictwa dotyczącego tematu pracy. Wyczerpująco opisuje patomechanizmy tej jednostki chorobowej z podkreśleniem komponenty zapalnej w etiologii, wraz z nowościami dotyczącymi nowych aspektów tej patologii jakim jest np. rola hormonu antymillerowskiego. Omawiając PCOS, przedstawia aktualne kryteria rozpoznania i klasyfikacje fenotypowe tego zespołu. Następnie opisuje zaburzenia metaboliczne często spotykane w przebiegu PCOS. Szeroko i wyczerpująco opisuje procesy zapalne w przebiegu tego zespołu chorobowego ze szczególnym podkreśleniem roli białek ostrej fazy i wybranych cytokin prozapalnych.

Ciągłe badania nad patofizjologią PCOS oraz poszukiwania nowych czynników, być może związanych etiologicznie z PCOS, są ważnymi badaniami poszerzającymi naszą wiedzę na ten temat etiologii PCOS. Zatem cenna jest każda inicjatywa badawcza jak ta, którą podjęła Doktorantka, pod postacią oceny roli receptorów rozpoznających wzorce na przykładzie receptorów Toll-like w PCOS. Opisuje ich budowę i rolę w przekazywaniu sygnałów biologicznych. Osobno dokładnie uzasadnia potrzebę zbadania roli receptorów Toll-like w PCOS, zwłaszcza w ich powiązaniu z zaburzeniami metabolicznymi i stanem zapalnym towarzyszącymi tej patologii.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska liczy łącznie 130 stron i posiada klasyczny układ dla pracy doktorskiej. Została podzielona na następujące rozdziały: wstęp, założenia i cel pracy, materiał, metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo i streszczenia. Tekst pracy poprzedzony jest spisem treści, wykazem zastosowanych skrótów, spisem tabel i rycin. Praca jest bogato ilustrowana, zawiera 16 rycin i 37 tabel.

Treść wstępu wskazuje na bardzo dobre przygotowanie teoretyczne i znajomość tematu badań.

Autorka jako cele pracy przedstawiła:

1. Porównanie parametrów metabolicznych i hormonalnych w grupie kobiet z PCOS w odniesieniu do grupy kobiet prawidłowo miesiączkujących.
2. Ocena stężenia IL-6 i TNF- α w grupie kobiet z PCOS w odniesieniu do kobiet prawidłowo miesiączkujących.



3. Ustalenie czy pacjentki z PCOS charakteryzują się częstszym występowaniem określonych polimorfizmów genów TLR2 i TLR4 w stosunku do grupy kontrolnej.
4. Zbadanie zależności ocenianych parametrów odpowiedzi immunologicznej od ocenianych w projekcie parametrów metabolicznych i antropometrycznych

Cele są jednoznacznie sformułowane, interesujące z praktycznego i naukowego punktu widzenia.

W rozdziale materiał przedstawia Doktorantka kryteria włączenia i wyłączenia badanych. Do badań zakwalifikowano 78 kobiet w wieku 19-39 lat a 40 pacjentek ostatecznie stanowiło grupę badaną. Grupa kontrolna obejmowała 38 kobiet, prawidłowo miesiączkujących. Ważnym elementem godnym podkreślenia jest fakt, iż badane były jednorodne pod względem fenotypowym typ A PCOS, co znakomicie ułatwia interpretację końcową wyników.

W rozdziale metodyka przedstawiono zasady rozpoznania PCOS, pomiary antropometryczne, procedury laboratoryjne oceny parametrów i metabolicznych oraz hormonalnych i cytokin. Autorka opisuje także procedury badające polimorfizm genów TLR2 i TLR4, kończąc ten rozdział omówieniem założeń analizy statystycznej.

Wyniki badań zostały przedstawione na 30 stronach, bogato ilustrowane są przez tabele i ryciny i są następujące:

- kobiety z PCOS charakteryzowały się istotnie większymi wartościami BMI, WHR oraz większym obwodem talii. Nie stwierdzono różnic między grupami w zakresie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, stwierdzono istotnie większe stężenie insuliny na czczo oraz insuliny i glukozy w 120 minucie testu OGTT. Nie wykazano istotnych różnic w stężeniu glukozy na czczo pomiędzy grupami. Wartości wskaźników IR - QUICKI i Matsudy były istotnie mniejsze, a HOMA-IR większe w grupie kobiet z PCOS. Pacjentki z PCOS odznaczały się znacząco mniejszym stężeniem cholesterolu HDL przy większym stężeniu trójglicerydów. Nie obserwowano różnic istotnych w zakresie stężenia cholesterolu frakcji LDL i cholesterolu całkowitego.

Pacjentki z PCOS charakteryzowały się znacząco większym stężeniem testosteronu całkowitego, androstendionu oraz wartością współczynnika FAI.

Częstość występowania poszczególnych genotypów polimorfizmów genu TLR2 nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Różnica w częstości genotypów polimorfizmów genu TLR4 była natomiast bliska granicy istotności statystycznej. Dodatkowo wykazano silną



korelację we współwystępowaniu obu polimorfizmów genu TLR4. Podobna zależność dotyczyła polimorfizmów genu TLR2.

W grupie kobiet z PCOS nie wykazano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy poszczególnymi polimorfizmami genu TLR2 i TLR4 a parametrami antropometrycznymi i metabolicznymi. Na granicy istotności była również korelacja pomiędzy polimorfizmem genu TLR2 a stężeniem CRP. Potwierdzono ważną korelację pomiędzy polimorfizmami TLR2 i TLR4 a stężeniem FSH a korelacja pomiędzy polimorfizmem genu TLR2 a stężeniem androstendionu była na granicy istotności statystycznej.

Pozwoliło do doktorantce na wyciągnięcie wniosków, które znakomicie odpowiadając założonym celom pracy są następujące:

kobiety z PCOS różnią się profilem metabolicznym, hormonalnym i parametrami antropometrycznymi w porównaniu do kobiet z grupy kontrolnej. Częściej stwierdza się u nich otyłość typu brzusznej oraz IR. Pacjentki z PCOS odznaczają się większym stężeniem IL-6, które najpewniej wynika z towarzyszących zespołowi zaburzeń metabolicznych aniżeli jest składową PCOS per se. Przypuszcza się, że badane polimorfizmy genu TLR4 mogą odgrywać rolę w etiopatogenezie PCOS. Potrzeba jednak dalszych badań na większej ilościowo grupie pacjentek. Nie potwierdzono związku pomiędzy polimorfizmami genu *TLR2* a PCOS. Polimorfizm w zakresie genów receptora TLR2 jest związany ze stężeniem androstendionu zarówno w grupie kobiet z PCOS jak i bez tego zespołu, co sugeruje udział tego receptora w rozwoju hiperandrogenemii u kobiet, niezależnie od obecności PCOS. Prawdopodobnie oba polimorfizmy genu TLR4 oraz TLR2 są również związane z procesem owulacji. Polimorfizm TLR2 odgrywa ponadto rolę w procesie aterogenezy a obecność allela C pełni funkcję ochronną przed rozwojem miażdżycy. Badanie tego polimorfizmu może w przyszłości pomóc w wyodrębnieniu grupy chorych wymagających szczególnego monitorowania pod kątem rozwoju miażdżycy.

W liczącej 19 stron dyskusji Doktorantka analizuje wyniki swoich badań i konfrontuje je z czasem odmiennymi danymi z piśmiennictwa. Dyskusja jest dojrzała a Autorka korzysta w niej w sposób właściwy z danych z piśmiennictwa. Umiejętnie posługuje się w niej argumentami przemawiającymi za wagą swoich obserwacji, ale także prezentując przeciwne dane, krytycznie przedstawia ograniczenia własnej pracy. Powinna także w tym miejscu wyraźniej zaznaczyć nowatorskie aspekty swoich badań. Sposób omówienia wyników świadczy o bardzo dobrym

przygotowaniu Doktorantki do samodzielnej pracy naukowej. Świadczy także o tym podrozdział o ograniczeniach metod badawczych.

Piśmiennictwo obejmujące 197 pozycji, głównie anglojęzycznych z ostatnich lat jest uszeregowane w kolejności alfabetycznej. Zostało ono poprawnie dobrane i umiejętnie wykorzystane w tekście pracy.

Opisując w metodzie pracy badanie usg ginekologiczne celowym jest podanie rodzaju aparatu na jakim wykonywano to badanie, oraz czy badanie opisywał ten sam lekarz. Warto też zwrócić uwagę na fakt używania w dużych ilościach suplementów diety przez pacjentki w kryteriach wykluczających do badań.

W podsumowaniu, przedstawione drobne uwagi w niczym nie umniejszają merytorycznej wartości tej rozprawy, natomiast powinny zostać uwzględnione przy przygotowaniu publikacji. Nie zgłaszam żadnych zastrzeżeń merytorycznych ani formalnych do tekstu rozprawy, praca jest przejrzysta, napisana poprawnie stylistycznie.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja stanowi samodzielny fragment badań naukowych i stanowi cenny, nowatorski wkład w poznanie etiopatogenezy PCOS.

Mam zatem zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Mai Jończyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o wyróżnienie tej pracy, bowiem jest ona nowatorska w zakresie badań nad etiopatogenezą PCOS, jest precyzyjnie zaplanowana i bezbłędnie przeprowadzona a dojrzała dyskusja potwierdza nie tylko dużą wiedzę Doktorantki w tym zakresie, ale przede wszystkim Jej dojrzałość jako badacza.

Z poważaniem
KIEROWNIK
Kliniki Endokrynologii i Ginekologicznej
Katedry Ginekologii i Płodnictwa
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Paweł Madej